

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 02 JUL 2003	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 26 220.9

Anmeldetag: 13. Juni 2002

Anmelder/Inhaber: Bayer CropScience AG,
Monheim/DE

Erstanmelder: Bayer Aktiengesellschaft,
Leverkusen/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-
fluorpyrimidin

IPC: C 07 D, A 01 N

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 03. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag


Faust

Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin

5 Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin.

10 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin ist ein Zwischenprodukt, das beispielsweise für die Herstellung von Pflanzenschutzmitteln (vgl. EP-A-0 882 043) eingesetzt werden kann.

Ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin ist bereits in EP-A-1 077 210 beschrieben.

15 In diesem Verfahren wird 4,6-Dihydroxy-5-fluor-pyrimidin oder dessen Alkalisalz mit Phosphoroxychlorid umgesetzt. Das dabei entstehende Reaktionsgemisch 1 wird mit Chlor in Gegenwart von Phosphortrichlorid umgesetzt. Aus dem dabei entstehenden Reaktionsgemisch wird das Produkt 4,6-Dihydroxy-5-fluor-pyrimidin von Phosphoroxychlorid abgetrennt. Nachteilig bei diesem Verfahren ist die Zurückführung von Phosphoroxychlorid durch eine aufwendige Destillation sowie die lange
20 Reaktionsdauer.

Aus dem Stand der Technik sind Verfahren zur Chlorierung von Hydroxypyrimidinen bekannt. In diesen Verfahren werden unsubstituierte oder substituierte Hydroxypyrimidine mit Chlor und Phosphortrichlorid oder
25 Phosphoroxychlorid zu den entsprechenden Chlor-substituierten Pyrimidinen umgesetzt (vgl. z.B. DE-A1-196 42533, DE-A1-195 242 83).

Die Verwendung von Phosgen als Chlorierungsreagenz zur Herstellung von Chlor-substituierten Pyrimidinen aus Hydroxy-substituierten Pyrimidinen ist dagegen
30 außergewöhnlich.

Ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlorpyrimidin, das in 5-Stellung nicht substituiert ist, wird in WO 95/29166 beschrieben. Bei diesem Verfahren wird 4,6-Dihydroxypyrimidin mit Phosgen in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels umgesetzt.

5

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von unsubstituiertem 4,6-Dichlorpyrimidin wird in WO 02/00628 beschrieben. In diesem Verfahren wird 4,6-Dihydroxypyrimidin mit Phosgen in Gegenwart eines quartären Ammoniumsalzes oder quartären Phosphoniumsalzes als Katalysator mit Phosgen umgesetzt.

10

Aus WO 00/46212 ist ein Verfahren zur Herstellung von in 2-Stellung substituiertem 4-Chlorpyrimidin bekannt. Bei diesem Verfahren wird ein in 2-Stellung substituiertes 4-Hydroxypyrimidin mit Phosgen in Gegenwart eines Phosphans oder Phosphanoxids als Katalysator und gegebenenfalls eines Phasentransferkatalysators umgesetzt.

15

In diesen Verfahren werden als Ausgangsverbindungen entweder unsubstituierte oder in 2-Stellung substituierte Hydroxypyrimidine verwendet.

20

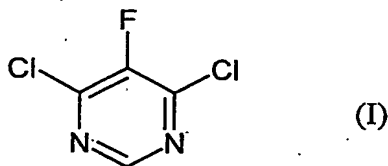
Nur in FR-A-1310810 wird ein Verfahren offenbart, welches die Chlorierung von in 5-Stellung durch Aryl- oder Alkyl-substituierten Hydroxypyrimidinen mit Phosgen ermöglicht. Beispielhaft wird die Umsetzung von 5-Phenyl-4,6-dihydroxypyrimidin in *o*-Dichlorbenzol als Lösungsmittel und Dimethylformamid als Katalysator zu 5-Phenyl-4,6-dichlorpyrimidin beschrieben. Nachteilig bei diesem Verfahren ist, dass Phosgen mit Dimethylformamid ein krebserregendes Zwischenprodukt bildet.

25

Es ist kein Verfahren bekannt, das die Chlorierung von in 5-Stellung Halogen-substituierten Hydroxypyrimidinen mit Phosgen erlaubt.

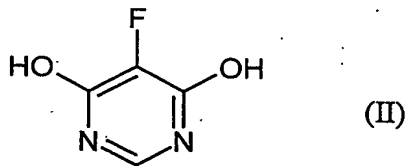
Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun, ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin bereitzustellen, das die Darstellung in großtechnischem Maßstab in besseren Ausbeuten, höherer Reinheit und kürzeren Reaktionszeiten ermöglicht. Insbesondere sollte ein Verfahren gefunden werden, bei dem eine aufwendige Destillation und die Rückführung bzw. Entsorgung von Phosphoroxychlorid vermieden werden.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass man das 5-Fluor-substituierte 4,6-Dichlorpyrimidin der Formel



erhält, wenn man

4,6-Dihydroxy-5-fluor-pyrimidin der Formel (II) oder dessen Alkalisalz



mit Phosgen in Gegenwart eines Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators und gegebenenfalls in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators umgesetzt.

Die Umsetzung kann beispielsweise in Chlorbenzol, Nitrobenzol, Acetonitril oder Dichlorethan als Lösungsmittel durchgeführt werden.

Es ist besonders überraschend, dass bei Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in Nitrobenzol als Lösungsmittels 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin auch ohne Zusatz eines Katalysators bzw. Katalysators/Phasentransferkatalysators erhalten werden kann. In einer bevorzugten Variante wird daher die Umsetzung in
5 Nitrobenzol als Lösungsmittel durchgeführt.

In einer besonders bevorzugten Variante wird die Umsetzung in Gegenwart von Nitrobenzol als Lösungsmittel und in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) als einzigem Katalysator durchgeführt.
10

Ein deutlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt darin, dass 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin im Vergleich zu dem einzigen bekannten Herstellungsverfahren (vgl. EP-A-1 077 210) in wesentlich höheren Ausbeuten erhalten wird.
15

Ein weiterer Vorteil ist, dass der Anteil an Nebenprodukten sehr gering ist.

Bei der Produktisolierung ist es ein deutlicher Vorteil, dass bei der Durchführung des Verfahrens in Nitrobenzol als Lösungsmittel und 4-Dimethylaminopyridin (DMAP)
20 als Katalysator das 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin als erste Komponente des Reaktionsgemisches abdestilliert werden kann und der Destillationssumpf aus Nitrobenzol, DMAP und gegebenenfalls vorhandenen Nebenkomponten für eine weitere Umsetzung wiederverwendet werden kann.

25 4,6-Dihydroxy-5-fluor-pyrimidin der Formel (II) ist bekannt und kann durch einfache Verfahren hergestellt werden (vgl. EP-A-1 079 210).

Alle anderen Ausgangsverbindungen sind gängige Handelsprodukte oder können durch einfache Verfahren aus diesen hergestellt werden.
30

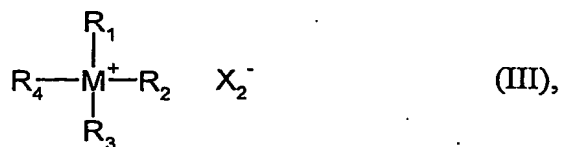
Phosgen kann gasförmig oder in gelöster Form verwendet werden.

Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kommen neben Nitrobenzol halogenierte Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise
5 Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, Dichlorethan oder Trichlorethan; Nitrile, wie beispielsweise Acetonitril, Propionitril, n-Butyronitril, i-Butyronitril oder Benzonitril in Betracht. Bevorzugt werden Chlorbenzol, Nitrobenzol, Acetonitril oder Dichlorethan als Lösungsmittel verwendet. Besonders bevorzugt wird Nitrobenzol verwendet.

10 Als Katalysatoren des erfindungsgemäßen Verfahrens kommen Triarylphosphanoxide wie beispielsweise Triphenylphosphanoxid; Trialkylphosphanoxide wie beispielsweise Tri-n-octylphosphanoxid, Tri-n-butylphosphanoxid; Triarylphosphane wie beispielsweise Triphenylphosphan;
15 Trialkyl-phosphane wie beispielsweise Tri-n-octylphosphan; substituierte Harnstoffe wie beispielsweise Tetrabutylharnstoff, Tetramethylharnstoff; N,N-Dimethylformamid; oder Amine wie beispielsweise 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder Piperidin in Betracht. Bevorzugt wird DMAP verwendet.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren wird gegebenenfalls in Gegenwart eines geeigneten Phasentransferkatalysators durchgeführt. Hierzu gehören Beispielhaft und vorzugsweise quartäre Ammonium- und Phosphoniumsalze, Kronenether, wie beispielsweise Dibenzo-18-krone-6, Guanidiniumsalze, wie beispielsweise Hexaalkylguanidiniumchlorid, sowie Polyethylenglykolderivate.

25 Beispiele bevorzugter quartärer Ammonium- und quartärer Phosphonium-Katalysatoren umfassen Verbindungen der Formel (III)



in welcher

5 R_1, R_2, R_3 und R_4 unabhängig voneinander für verzweigtes oder lineares C_1 - C_{16} -Alkyl, für gegebenenfalls durch Nitro, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i, s- oder t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethyl, Trifluormethyl, Allyl oder Propargyl substituiertes Benzyl, Capryl, Phenyl oder Trityl stehen,

10

M für P oder N steht, und

X_2 für Halogenid, Hydrogensulfat, Tetrafluoroborat, Trifluormethansulfonat, Acetat, Perchlorat, Dihydrogenphosphat, oder Nitrat steht.

15

C_1 - C_{16} -Alkyl ist im allgemeinen repräsentativ für gesättigte, geradkettige oder verzweigte C_1 - C_{16} -Kohlenwasserstoffketten, bevorzugt sind, falls nicht anders angegeben, Kohlenwasserstoffketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl.

25

Hierunter fallen beispielsweise Tetrabutylammoniumbromid, -chlorid, -hydrogensulfat oder -sulfat, Methyl-trioctylammoniumbromid oder -chlorid,

-hydrogensulfat oder -sulfat oder 4-Dimethylamino-N-(2-ethylhexyl)pyridiniumbromid oder -chlorid, -hydrogensulfat oder -sulfat, quartäre Phosphoniumsalze, wie beispielsweise Tributyl-tetradecyl-phosphoniumbromid oder -chlorid, Tetraphenylphosphoniumbromid oder -chlorid.

5

Besonders bevorzugte Phasentransferkatalysatoren sind Tetrabutylammoniumchlorid, Tetramethylammoniumchlorid, Tetraoctylammoniumchlorid sowie Tricaprylmethylammoniumchlorid (ALIQAT 336).

10

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem größeren Bereich variiert werden. Im Allgemeinen arbeitet man in einem Temperaturbereich von 40°C bis Rückflusstemperatur der jeweiligen Mischung, vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 60 bis 120°C.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren wird bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck durchgeführt, insbesondere bei Drücken von 1 bis 4 bar, bevorzugt bei Drücken von Normaldruck bis 3 bar.

20

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) setzt man pro Mol der Verbindung der Formel (II) im allgemeinen 2 bis 20 Mol, vorzugsweise 2 bis 10 Mol, besonders bevorzugt 2 bis 6 Mol Phosgen ein.

25

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) setzt man pro Mol der Verbindung der Formel (II) im allgemeinen 0 bis 30 Mol-%, vorzugsweise 0 bis 10 Mol-%, besonders bevorzugt 0 bis 5 Mol-% des Katalysators ein.

30

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) setzt man pro Mol der Verbindung der Formel (II) im allgemei-

nen 0-30 Mol-%, vorzugsweise 0-10 Mol-%, besonders bevorzugt 0-5 Mol-% des Phasentransferkatalysators ein.

5 Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geht man im Allgemeinen wie folgt vor:

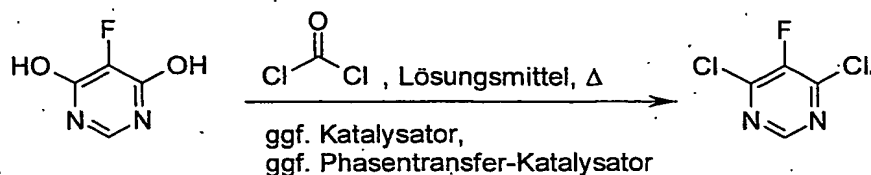
10 Die Verbindung der Formel (II) wird in einem Lösungsmittel, gegebenenfalls mit einem Katalysator vorgelegt. Es wird Phosgen eingeleitet oder gegebenenfalls in flüssiger Form zugesetzt und die Reaktionsmischung zwischen einer und 24 Stunden erhitzt. Anschließend erfolgt eine destillative Aufarbeitung.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren wird zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin (I) verwendet, das ein wichtiges Zwischenprodukt für die Herstellung von Schädlingsbekämpfungsmitteln ist. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin mit konstant hohen Reinheiten und sehr guten Ausbeuten erhalten. Das neue Verfahren erleichtert daher die Herstellung von bekannten und neuen Schädlingsbekämpfungsmitteln.

20 Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Die Erfindung ist jedoch nicht auf die Beispiele limitiert.

BeispieleBeispiele 1 bis 38

5 Allgemeine Vorschrift 1 für die Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin aus 4,6-Dihydroxy-5-fluorpyrimidin



- 10 In einem Dreihalskolben mit Rührer, Innenthermometer sowie einem auf - 30 °C gekühlten Rückflußkühler mit aufgesetzter Gasableitungskappe und Anschluß an einen Waschturm werden 1.30 g (10 mmol) 4,6-Dihydroxy-5-fluorpyrimidin vorgelegt und gegebenenfalls (ggf.) mit Katalysator versetzt (Art und Äquivalente: siehe Tabelle). Nach Zugabe von 40 g einer 15 % igen Lösung von Phosgen in einem Lösungsmittel (= 6 eq. Phosgen, Lösungsmittel: siehe Tabelle) wird der Ansatz bei
- 15 einer Badtemperatur von 95 °C (Chlorbenzol, Nitrobenzol) bzw. 75 °C (Acetonitril) erhitzt und für 20 Stunden unter Phosgenrückfluß gerührt. Die Ausbeute wird durch Auswaage und Gehaltsbestimmungen der Reaktionsmischung gegen Standard (Reinsubstanz, GC/MS silyliert) ermittelt.

Tabelle 1:

Bei- spiel	Lösungsmittel	Katalysator 1 (eq)	Katalysator 2 (eq)	Ausbeute d.Th.[%]
1	Chlorbenzol	/	/	/
2	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	/	82
3	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	(n-C ₄ H ₉) ₄ NCl (0,1)	88
4	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	(n-C ₈ H ₁₇) ₄ NCl (0,1)	89

Tabelle 1 Fortsetzung

Bei- spiel	Lösungsmittel	Katalysator 1 (eq)	Katalysator 2 (eq)	Ausbeute d.Th.[%]
5	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	$(\text{CH}_3)_4\text{NCl}$ (0,1)	78
6	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	Aliquat 336 (0,1)	88
7	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	Aliquat 175 (0,1)	76
8	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	4- Dimethylaminopyridin (0,1)	72
9	Chlorbenzol	/	4- Dimethylaminopyridin (0,1)	74
10	Chlorbenzol	/	Tetrabutylharnstoff (0,1)	84
11	Chlorbenzol	Tributylphosphanoxid (0,1)	/	86
12	Chlorbenzol	Trioctylphosphanoxid (0,1)	/	88
13	Chlorbenzol	Trioctylphosphanoxid (0,1)	Aliquat 336 (0,1)	81
14	Chlorbenzol	Triphenylphosphan (0,1)	$(\text{n-C}_4\text{H}_9)_4\text{NCl}$ (0,1)	87
15	Chlorbenzol	/	N,N-Dibutylformamid (0,1)	62
16	Chlorbenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	Tetra-n-butylharnstoff (0,1)	91

Tabelle 1 Fortsetzung

Bei- spiel	Lösungsmittel	Katalysator 1 (eq)	Katalysator 2 (eq)	Ausbeute d.Th.[%]
17	Chlorbenzol	/	Harnstoff (0,1)	43
18	Chlorbenzol	/	Tetra-n-methylharnstoff (0,1)	72
19	Chlorbenzol	/	Tetra-n-butylharnstoff (0,1)	75
20	Chlorbenzol	/	1,3- Dimethylimidazolin- 2-on (0,1)	52
21	Chlorbenzol	/	N-Methylpyrrolidon (0,1)	22
22	Chlorbenzol	Tri-n- octylphosphanoxid (0,1)	Tetra-n-butylharnstoff (0,1)	90
23	Nitrobenzol	/	/	66
24	Nitrobenzol	/	4- Dimethylaminopyridin (0,1)	93
25	Nitrobenzol	/	4- Dimethylaminopyridin (0,05)	94
26	Nitrobenzol	/	4- Dimethylaminopyridin (0,025)	94

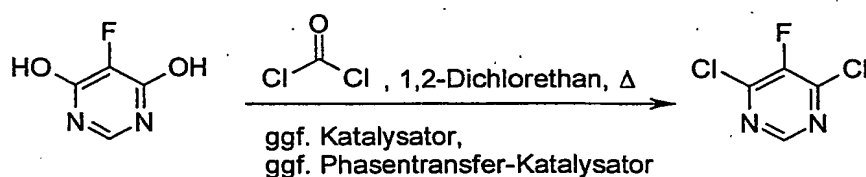
Tabelle 1 Fortsetzung

Bei- spiel	Lösungsmittel	Katalysator 1 (eq)	Katalysator 2 (eq)	Ausbeute d.Th.[%]
27	Nitrobenzol	/	4- Dimethylaminopyridin (0,01)	81
28	Nitrobenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	(n-C ₄ H ₉) ₄ NCl (0,1)	87
29	Nitrobenzol	Tri-n- butylphosphanoxid (0,1)	/	88
30	Nitrobenzol	Tri-n- octylphosphanoxid (0,1)	/	90
31	Nitrobenzol	Triphenylphosphanoxid (0,1)	/	88
32	Nitrobenzol	Tri-n- octylphosphanoxid (0,1)	Tetramethylharnstoff (0,1)	84
33	Nitrobenzol	/	Pyridin (0,1)	79
34	Nitrobenzol	/	Imidazol (0,1)	83
35	Acetonitril	Triphenylphosphanoxid (0,1)	(n-C ₄ H ₉) ₄ NCl (0,1)	72
36	Acetonitril	Triphenylphosphanoxid (0,1)	4- Dimethylaminopyridin (0,1)	79
37	Acetonitril	/	Tetra-n-butylharnstoff (0,1)	55

Tabelle 1 Fortsetzung

Bei- spiel	Lösungsmittel	Katalysator 1 (eq)	Katalysator 2 (eq)	Ausbeute d.Th.[%]
38	Acetonitril	/	Teramethylharnstoff (0,1)	53

Allgemeine Vorschrift 2 für die Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin aus 4,6-Dihydroxy-5-fluorpyrimidin



In einem Dreihalskolben mit Rührer, Innenthermometer sowie einem auf - 30 °C gekühlten Rückflußkühler mit aufgesetzter Gasableitungskappe und Anschluß an einen Waschturm werden 6.5 g (50 mmol) 4,6-Dihydroxy-5-fluorpyrimidin vorgelegt und mit Katalysator versetzt (Art und Äquivalente: siehe Tabelle). Nach Zugabe von 175 ml 1,2-Dichlorethan werden 4 eq. Phosgen bei ca. 70 - 80 °C eingeleitet und für 6 Stunden unter Phosgenrückfluß und anschließend für ca. 14 Stunden ohne Phosgenrückfluß (Kühler abgeschaltet) gerührt. Die Ausbeute wird durch Auswaage und Gehaltsbestimmungen der Reaktionsmischung gegen Standard (Reinsubstanz, GC/MS silyliert) ermittelt.

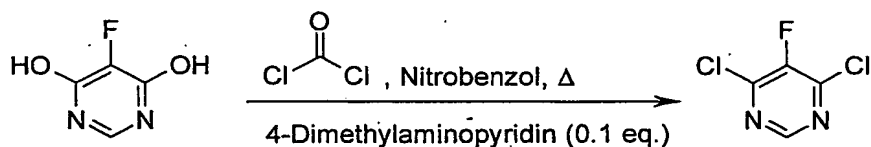
Tabelle 2:

Bei- spiel	Lösungsmittel	Katalysator 1 (eq)	Katalysator 2 (eq)	Ausbeute d.Th.[%]
39	1,2-Dichlorethan	Triphenylphosphanoxid (0,1)	/	65
40	1,2-Dichlorethan	Triphenylphosphanoxid (0,1)	Aliquat 336 (0,1)	80
41	1,2-Dichlorethan	Triphenylphosphanoxid (0,1)	Tetraphenylphospho- niumchlorid (0,1)	83

Tabelle 2 Fortsetzung

Bei- spiel	Lösungsmittel	Katalysator 1 (eq)	Katalysator 2 (eq)	Ausbeute d.Th.[%]
42	1,2-Dichlorethan	Triphenylphosphanoxid (0,1)	$(\text{CH}_3)_4\text{NCl}$ (0,1)	77
43	1,2-Dichlorethan	Triphenylphosphanoxid (0,1)	$(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_4\text{NCl}$ (0,1)	80
44	1,2-Dichlorethan	Triphenylphosphanoxid (0,1)	Aliquat 175 (0,1)	77
45	1,2-Dichlorethan	4- Dimethylaminopyridin 0,1	/	81
46	1,2-Dichlorethan	/	Tetrabutylharnstoff (0,1)	44

Beispiel 47 für die Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluorpyrimidin aus 4,6-Dihydroxy-5-fluorpyrimidin



5

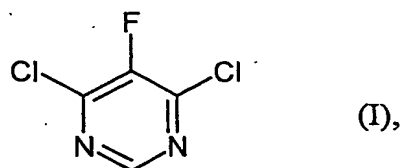
10

15

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Innenthermometer sowie einem auf - 30 °C gekühlten Rückflußkühler mit aufgesetzter Gasableitungskappe und Anschluß an einen Waschturm werden 26 g (200 mmol) 4,6-Dihydroxy-5-fluorpyrimidin in 234 g Nitrobenzol vorgelegt und mit 2.4 g 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator versetzt. Anschließend werden über 3 Stunden 5 eq. Phosgen bei ca. 85 - 70 °C eingeleitet und für 19 Stunden bei 70 °C unter Phosgenrückfluß gerührt. Vor der Aufarbeitung wird überschüssiges Phosgen bei abgeschaltetem Kühler weitestgehend abgeleitet (Waschturm). Das Produkt wird durch Destillation unter vermindertem Druck erhalten. Die Ausbeute wird durch Auswaage und Gehaltsbestimmungen des Destillats gegen Standard (Reinsubstanz, GC/MS silyliert) ermittelt und beträgt 91 % d. Th..

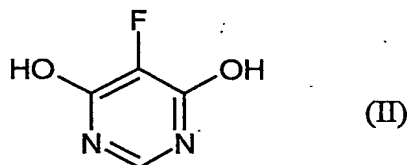
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel



dadurch gekennzeichnet, dass man

4,6-Dihydroxy-5-fluor-pyrimidin der Formel (II) oder dessen Alkalisalz



mit Phosgen in Gegenwart eines Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators und gegebenenfalls in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel Nitrobenzol verwendet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator 4-Dimethylaminopyridin verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren ohne Katalysator und ohne Phasentransferkatalysator durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren mit 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator unter Verzicht auf einen Phasentransferkatalysator durchgeführt wird.
- 5 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren bei Temperaturen von 40°C bis Rückflusstemperatur der jeweiligen Mischung durchgeführt wird.
- 10 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) pro Mol der Verbindung der Formel (II) 2 bis 20 Mol Phosgen eingesetzt werden.
- 15 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) pro Mol der Verbindung der Formel (II) 0 bis 30 mol-%, des Katalysators verwendet werden.

20

25

30

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 4,6-Dichlor-5-fluor-pyrimidin.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.